UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N° 105

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Jacques BIGOT

Né le 12 Juillet 1946 à Néron (28)

Présentée et soutenue publiquement le

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES PAR HYPERSENSIBILITÉ A DES ANTIGÈNES ORGANIQUES INHALES, A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PÉDIATRIQUES

Président de Thèse : Monsieur H. BRISSAUD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0028

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

---

par

Jean-Jacques BIGOT

Né le 12 Juillet 1946 à Néron (28)

Présentée et soutenue publiquement le

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES PAR HYPERSENSIBILITÉ A DES ANTIGÈNES ORGANIQUES INHALES, A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PÉDIATRIQUES

Président de Thèse : Monsieur H. BRISSAUD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1.10.1972

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	CAROLI J.	Médecine
	CATINAT J.	Cardiologie
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHALUT J.	Radiologie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTAMIN Fr.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	DRY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GIRARD F.	Physiologie
	GOSSET J.	Chirurgie
	GOLVAU Y.J.	Parasitologie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	Le LORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie

	ORCEL L.	Anatomie pathologique
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	POLONOVSKI J.	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
M.	DUHAMEL G.	Hématologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie
	PIERON R.	Pneumo-Phtisio.

Maîtres de Conférences

MM.	AKOUN G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmo.
MM.	AMSTUTZ P.	Réanimation
	APOIL A.	Orth. Traum.
	ARDAILLOU R.	Physiologie
	ATTAL	Pédiatrie
	BAUX S.	Chirurgie
	BOURY G.	Chirurgie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio.
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie

MM.	FONTAINE J.L.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique
	GAUTIER H.	Physiologie
	GRUNER M.	Chirurgie infantile
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	GUIRAUDON G.	Anatomie
	HERMAN D.	Médecine
	HUGUET Cl.	Chirurgie
	HUGUIER M.	Chirurgie
	KRULIK M.	Médecine Gle
	LASFARGUES G.	Pédiatrie
	LAUGIER A.	Radiologie
	LEVY V.G.	Médecine
	MALAFOSSE M.	Chirurgie
	MENSCH B.	Biophysique
	MERY J.Ph.	Néphrologie
Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	NICOLLE M.	Neurologie
	OPOLON J.	Médecine
	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	PISSARRO B.	Méd. préventive
	RAMPINI Cl.	Biochimie
	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	ROLAND J.	Anat. pathol.
	SALAT J.	Obstétrique
	SALMON Ch.	Hématologie
	SANTARELLI J.	Obstétrique
	WARGON H.	Méd. expérim.
	WEINMANN S.	Biochimie
	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

ELIAKIS Em. ..... Médecine légale

Enseignants Contractuels

M. C. A. M. KIRSCH F. ..... Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM. BENOIST ..... Rhumatologie
BRUEZIERE .... Chirurgie infantile
CRISTOL ..... Cardiologie
DUNET ..... Endocrinologie
LOFFREDO ..... Obstétrique
SALOMON ..... Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM. CASASSUS ..... Cardiologie
COUVREUR ..... Thérapeutique
Des LAURIERS ..... Neurologie
GALLOUEDEC .... Pneumologie
HIVET . Chirurgie
MIGNOT ..... Neurologie
SAUVAN ..... Cardiologie
VANNIER ..... Pneumologie

Je dédie cette thèse

A ma femme et à mes enfants

A mes parents

A Monsieur H.E. BRISSAUD

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Professeur à la Faculté St-Antoine

Qui a bien voulu me confier ce sujet passionnant

A Monsieur P. BEAUVAIS

Chef de clinique assistant des Hôpitaux de Paris

Qui m'a guidé dans la rédaction de

cette thèse

Je remercie vivement pour leur aide

Mme le Docteur GAULTIER

et M. le Docteur ALLAIRE

(Laboratoire d'exploration fonctionnelle ←
Pr. Girard - Hôpital Trousseau)

M. le Docteur J.F. BACH

(Clinique néphrologique Hôpital Necker)

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES PAR HYPERSENSIBILITE A DES ANTIGENES ORGANIQUES INHALES, A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PEDIATRIQUES

-:-

PLAN

INTRODUCTION

OBSERVATIONS

1. Eric P...
2. Olivier M...

HISTORIQUE.

DESCRIPTION DE LA MALADIE

- Poussées évolutives
  - . Clinique
  - . Examens complémentaires courants
  - . Radiographie pulmonaire
  - . Exploration fonctionnelle respiratoire
    - Spirographie
    - Mécanique ventilatoire
    - Gaz du sang
  - . Histo-pathologie
  - . Immunologie
    - Immunité sérique : Immunoprécipitation, Immunofluorescence, Hémagglutination. Signification des anticorps circulants
    - Immunité cellulaire : T.T.L., Migration leucocytaire, Rosettes.
    - Tests cutanés
  - . Test d'inhalation de l'allergène.

- Evolution et traitement
  . Evolution d'une poussée aiguë après cessation du contact
  . Evolution à long terme. Fibrose pulmonaire.

ASPECTS PARTICULIERS

- Au Poumon de Fermier
  . différents agents pathogènes
  . un nouveau responsable : l'Aspergillus
- A la maladie des éleveurs d'oiseaux.
  Etude clinique, immunologique et pathogénique.

PHYSIOPATHOLOGIE

- Rappel des différents types de réactions allergiques
- Discussion
  . Phénomène d'Arthu
  . Anaphylaxie
  . Hypersensibilité retardée

DISCUSSION. Comparaison des deux observations

- Le diagnostic doit être rapide
  . Importance de la clinique et de la biologie
  . Importance de l'examen radiographique (Diagnostic d'une miliaire pulmonaire)
  . Importance de l'anamnèse
- L'agent pathogène doit être totalement éliminé.

POUMON DE FERMIER, Nouvel aspect de l'Aspergillose broncho-pulmonaire.

- Quelques notions sur l'Aspergillus
- L'Aspergillus est rarement pathogène
- Moyens de diagnostic
- Principaux aspects de l'Aspergillose broncho-pulmonaire

- Aspergillose pulmonaire allergique et Poumon de Fermier.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

-:-

INTRODUCTION

-:-

La pathologie respiratoire s'est enrichie depuis quelques années d'un nouveau chapitre regroupant plusieurs maladies ayant une même étiologie l'hypersensibilité et une même symptomatologie clinique, radiologique, biologique et anatomique. Seule diffère la nature des particules qui lorsqu'elles sont inhalées de façon habituelle, peuvent provoquer ce processus allergique d'un type spécial qui fait encore l'objet de nombreuses discussions.

Depuis que ces pneumopathies ont été individualisées, on ne cesse d'en observer de nouveaux cas, auparavant mal étiquetés, et de découvrir de nouveaux agents agresseurs pouvant en être responsables.

Les deux observations suivantes appartiennent aux maladies les plus fréquentes de ce groupe : le "poumon des fermiers" et le "poumon des éleveurs d'oiseaux".

OBSERVATION I

-:-

Eric P..., enfant de 7 ans vivant en Bretagne dans la ferme de son père, est adressé le 16.7.69 à l'hôpital Trousseau service de Monsieur le Professeur Brissaud, pour insuffisance respiratoire subaiguë avec miliaire radiologique.

L'histoire a débuté en fait à l'âge de 3 ans (en mai 65) par un épisode de pneumopathie fébrile prolongée, dyspnéisante, avec amaigrissement. Les traitements antibiotiques institués à domicile s'étant révélés inefficaces, il est hospitalisé en octobre 65 à l'hôpital de St Brieuc, où la radiographie pulmonaire montre une image de miliaire considérée comme tuberculeuse malgré la négativité des réactions tuberculiniques.

Un traitement anti-tuberculeux est institué (streptomycine, PAS, INH, Trécator) et sera poursuivi près de deux ans, sans corticothérapie. Cette première hospitalisation dure cinq mois, durant lesquels son état s'améliore rapidement, mais incomplètement pour l'image pulmonaire. L'enfant est suivi jusqu'à la fin de l'année 1967. Il est alors considéré comme guéri.

C'est en mai 1969 que son état général s'altère à nouveau. En juin, la dyspnée réapparaît et de nouveaux clichés montrent les mêmes images micro et macro nodulaires disséminées dans les deux champs. Une sarcoïdose est alors évoquée, et le petit Eric est hospitalisé à Paris en juillet 1969.

A son arrivée à l'hôpital Trousseau l'examen clinique ne révèle, outre la gêne respiratoire qui s'accentue à l'effort, qu'une hypotrophie globale (112 cm et 17 kg 600 à 7 ans). La cuti réaction est toujours négative. Les examens complémentaires courants montrent une discrète polyglobulie (5.600.000 GR/mm3), une hyperleucocytose nette (22.600 GB/mm3 dont71% de polynucléaires neutrophiles et 6 % d'éosinophiles), une élévation de la vitesse de sédimentation (40 - 70) et une forte augmentation des Immunoglobulines G (1720 mg % pour 82 g/l de protides). Les autres examens sanguins sont tous normaux notamment le bilan phospho-calcique et le test à la sueur. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un effondrement de la capacité vitale (- 50 %), le VEMS sera toujours impossible à mesurer du fait de l'importance de la gêne respiratoire et de la mauvaise coopération de l'enfant. Il n'y a pas de trouble important de la diffusion alvéolo-capillaire, comme en témoigne l'étude des gaz du sang avant et après inhalation d'oxygène

La bronchoscopie, les biopsies bronchiques et ganglionnaires n'apportent aucun argument étiologique, notamment en faveur d'un processus nodulaire (BBS ou tuberculose).

La biopsie pulmonaire est plus intéressante, bien que non spécifique elle aussi : les images observées correspondent à des lésions modérées de pneumonie réticulée hypertrophique et de fibrose pulmonaire interstitielle, avec infiltrat inter-alvéolaire formé essentiellement de cellules rondes et surtout d'histiocytes. Dans cet infiltrat existent de fines particules birefringeantes en luminère polarisée, dont l'aspect peut être celui de particules minérales ou végétales. Il n'y a pas de filaments mycéliens identifiables.

Enfin, le test de Kveim se révélera négatif.

L'évolution est rapidement favorable tant cliniquement que radiologiquement.

A cette époque, Monsieur Brissaud est intrigué par le fait que ces deux poussées (en 65 et en 69)
- ont débuté au mois de mai (époque des foins)
- ont régressé spontanément lors des hospitalisations

Du sérum est alors envoyé à Lille (Service de parasitologie des Pr Capron et Biguet) pour étude immunologique. La recherche d'anticorps précipitants est négative vis-à-vis de thermopolyspora polyspora - Thermoactinomycètes vulgaris Micromonospora mélanospora - Mucor Mucedo - Serum et dejections de pigeons - Mais, tant à l'immuno-diffusion qu'à l'immuno-électrophorèse on observe sept arcs de précipitation avec Aspergillus fumigatus, ce qui ne laisse aucun doute quant à l'imprégnation antigénique dont cet enfant est l'objet. On pose le diagnostic de granulomatose allergique à l'inhalation d'aspergillus fumigatus.

Eric retourne chez lui en excellent état général, sans dyspnée.

Mais en octobre 70, cinq mois après avoir quitté l'hôpital, les signes cliniques et radiologiques réapparaissent. Il est alors envoyé chez une tante à St Brieuc pendant 3 mois. Le séjour à la ville lui est bénéfique ; il reprend du poids et cesse de tousser ; mais la persistance de la dyspnée motive une troisième hospitalisation le 4 février 71.

On note alors : maigreur, dyspnée d'effort et de décubitus ; examen cardio-pulmonaire normal ; à la radiographie : opacités réticulo-nodulaires mal limitées, diffuses ; élévation de la vitesse de sédimentation, de l'haptoglobine et des séromucoïdes, des IgM et surtout des IgG ; les épreuves fonctionnelles respiratoires sont aggravées (la capacité vitale a encore diminué, mais il n'existe toujours pas de bloc alvéolo-capillaire patent).

Les tests cutanés avec Aspergillus fumigatus sont négatifs à la 12e heure et positifs de la 24e à la 48e heure (négatifs pour Aspergillus flavus, glaucus, nidulans et niger).

Les réactions d'immuno-précipitation sont encore accentuées vis à vis d'Aspergillus fumigatus (8 arcs de précipitines). La réaction d'immuno-fluorescence est positive au 1/40e et limite au 1/80e.

L'aspergillose étant immunologiquement confirmée, on envisage alors deux hypothèses :

- une aspergillose broncho-pulmonaire invasive
- ou une réaction allergique type poumon de fermier, sans prolifération intra-pulmonaire.

Les recherches réitérées d'Aspergillus demeurent négatives tant dans les secrétions bronchiques (aspirations au cours de bronchoscopie) que dans le liquide gastrique (tubages).

Néanmoins, un traitement anti-aspergillaire est associé, pour plus de prudence, "à la corticothérapie(prolongée pendant une année), qui entraîne une franche amélioration. L'enfant reprend du poids. La dyspnée diminue nettement. La vitesse de sédimentation redevient subnormale. La capacité vitale augmente, mais reste basse par rapport à la valeur théorique. Sur l'image pulmonaire persistent des opacités floues para-hilaires témoignant de la fibrose installée d façon irréversible.

Eric est retourné vivre dans la ferme familiale où la sensibilisation se poursuit comme en témoigne la persistance de cinq arcs de précipitines en mars 73. L'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique semble malheureusement inéluctable, si l'on n'arrive pas à convaincre les parents de la nécessité d'une séparation prolongée.

Evolution des examens complémentaires de P... Eric

	Globules Rouges M/mm3	Globules Blancs /mm3	VS 1 H	VS 2 H	Hapto globine N=0,50 à 1,50 g/l	Sero mucoïdes N=0,50 à 0,90 g/l	IgG N=1000 à 1450 mg %	Précipitines	Immuno-fluorescence 1/40e	Immuno-fluorescence 1/80e	Capacité vitale (en litres)
Juil.69	5,6	22600	40	70			1720				0,560
Déc. 69								7 arcs			
Fév. 71	4,5	10300	59	96	3,35	1,15	2500	8 arcs	+	limite	0,360
Mars 71	4,4	26700	4	9			3880				0,500
Avr. 71	5,1	14700	4	18	3,40	1,40		6 arcs			0,600
Mai 71	4,7	13200	15	35	3,00	1,05	1860		+	limite	0,730
Sept.71	4,7	15200	15	36	2,85	1,00	1900	6 arcs	limite	-	0,680
mars 73								5 arcs			

OBSERVATION II

-:-

Olivier M... est un garçon de 9 ans à peine lorsqu'il est hospitalisé à l'hôpital Trousseau le 2 mars 72.

Le début des troubles est récent. Depuis deux mois, il est fatigué, a perdu l'appétit et présente une toux sèche ainsi que des sueurs nocturnes. L'amaigrissement est net.

Quelques jours avant l'hospitalisation, les troubles s'accentuent brusquement : la respiration devient bruyante, polypnéïque ; la toux redouble et devient productive (crachats blancs, muqueux) ; l'enfant ressent une douleur sus-sternale ; sa température s'élève le soir vers 38º avec augmentation de la dyspnée.

La radiographie pulmonaire pratiquée en ville est subnormale. La vitesse de sédimentation est accélérée (45-75). Le médecin entreprend un traitement antibiotique (Ampicilline) avec Méprophylline, puis corticothérapie à faible dose. Devant l'échec de cette thérapeutique on décide l'hospitalisation.

A son entrée, il présente une polypnée superficielle avec tirage sus et sous sternal, mais sans cyanose. A l'auscultation, on entend de gros râles humides, diffus. L'examen cardio-vasculaire est normal. Au deuxième jour d'hospitalisation apparaît une éruption morbilliforme, prurigineuse, attribuée à la prise d'Ampicilline.

La radiographie, cette fois est impressionnante, montrant

des opacités arrondies, non homogènes, plus ou moins confluentes, disséminées dans les deux champs pulmonaires, à maximum péri-hilaire.

Les examens sanguins montrent une discrète hyperleucocytose (12800) sans éosinophilie notable (5 %), une vitesse de sédimentation accélérée (45-85) et surtout une hyperprotidémie (88 g/l) avec forte élévation des γ globulines (38 g/l) et des immunoglobulines G (2950 mg/100 ml). La cuti-réaction est négative après BCG.

Le diagnostic immédiatement évoqué devant cette image de type miliaire à gros nodules, est renforcé par l'interrogatoire : on apprend en effet que l'enfant élève chez lui des tourtourelles depuis quatre ans déjà.

L'exploration immunologique est alors demandée au C.H.U. de Lille (Labor. de parasitologie Pr Capron et Biguet). Elle révèle la présence de six arcs de précipitation avec le sérum de pigeon, et de huit arcs avec les déjections. Il existe aussi une réaction croisée avec le sérum et les déjections de perruche, mais de moindre intensité (3 arcs).

L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle une importante restriction de la capacité vitale (-39 %) avec diminution du VEM 1/2 S dans les mêmes proportions, le rapport de Tiffeneau restant normal. La compliance pulmonaire dynamique est diminué de 50 %, alors que la résistance pulmonaire totale est à peine élevée.

La mesure des gaz du sang est normale. L'élévation satisfaisante de la pression partielle d'oxygène après inhalation d'oxygène pur démontre l'absence de bloc alvéolo-capillaire patent.

L'exploration immunologique est alors complétée (Dr J.F. Bach, clinique néphrologique, hôpital Necker, Paris).

1) par une culture de lymphocytes : la transformation lymphoblastique, évaluée par incorporation de Thimidine tritiée est intense en présence de sérums de tourtourelle et de pigeon, et négative en présence de sérum de souris.

2) par la formation de rosettes lymphocytaires en présence de sérum de tourtourelle (13 rosettes pour 1000 lymphocytes, test positif).

3) par la réaction d'hémagglutination, fortement positive avec les sérums de pigeon et de tourtourelle (titre $\geq$ 2000, témoins variant entre 8 et 128), et faiblement positive avec le sérum de poulet (titre = 32 ; témoins $\leq$ 2).

Enfin, les tests cutanés (intra-dermo-réaction aux sérums de pigeon et de tourtourelle) montrent une réaction à la fois précoce (maximum en 1 h) et retardée (se prolongeant plus de 24 h) le témoin est négatif au bout de 2 h.

On étudie également les réactions immunologiques des autres membres de la famille d'Olivier, qui n'ont aucun trouble respiratoire. Sa soeur de cinq ans présente une réaction d'hémagglutination positive, sans avoir pour autant d'anticorps précipitants.

Le diagnostic de maladie des éleveurs d'oiseaux étant posé, aucun traitement n'est mis en oeuvre car l'évolution est rapidement et spontanément favorable. A l'hôpital, les signes cliniques disparaissent en quelques jours et l'image radiologique se normalise en deux semaines. Les épreuves fonctionnelles respiratoires s'améliorent progressivement et sont presque normales au bout de deux mois.

Quant aux tests immunologiques, ils régressent beaucoup plus lentement puisque un an après la suppression totale de l'exposition aux oiseaux, il persiste encore de trois à cinq arcs de précipitines vis-à-vis des antigènes aviaires.

De toute façon, l'enfant n'élevera plus jamais de tourterelles ni aucun autre oiseau, et aucune séquelle n'est à prévoir.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE M. OLIVIER

Précipitines

	Pigeon		Perruche	
	Sérum	Déjections	Sérum	Déjections
8.3.72	6 arcs	8 arcs	3 arcs	3 arcs
27.4.72	5 arcs	5 arcs	5 arcs	3 arcs
15.2.73	3 arcs	5 arcs	4 arcs	4 arcs

Réactions négatives pour la famille Père, Mère et Soeur (Jocelyne) en mars 72 comme en février 73.

Hémagglutination (en mars 72).

		Pigeon	Tourtourelle	Poulet
sujets exposés	Olivier	≥ 2000	≥ 2000	32
	Jocelyne (soeur)	1000	1000	
	Mère	32	256	
non exposés	Témoin 1	128	64	2
	Témoin 2	16	128	< 2
	Témoin 3	8	16	
	Témoin 4	64		

Culture de lymphocytes (mars 72)

avec dosage de l'ADN synthétisé au 5e jour par incorporation de Thymidine tritiée.

Mise en culture	D.P.M. (désintégration par minutes)
. Lymphocytes seuls	13111
	13724
	17495
. Lympho + sérum tourtourelles 1/10e	44.196
	42.117
	44.136
. Lympho + sérum Tourtourelles 1/100e	51.460
	58.698
	53.399
. Lympho + sérum pigeon 1/10e	65.972
	76.025
	109.218
. Lympho + sérum pigeon 1/100e	41.859
	28.474
	60.443
. Lympho + sérum souris 1/10e	12.598
	9.267
	20.045
. Lympho + serum souris 1/100e	17.387
	15.187
	21.046

Avec les lymphocytes du témoin, on a toujours obtenu une DPM $\leq$ 20.000 coups/mn. On voit que la réaction est négative avec le sérum de souris qui sert d'animal témoin.

Test des Rosettes (24.3.72).

13 rosettes anti-pigeons pour 1000 lymphocytes.

Evolution des examens complémentaires de M... Olivier

	G.R. M/mm3	G.B. /mm3	V.S. 1 H	V.S. 2 H	IgG N=1000 à 1500 mg %	Précitines avec sérum de pigeon	Capacité vitale (en litres)	VEMS/CV Compliance N pour la surface corporelle = 0,75	75 ml/cm H20
Mars 72	4,6	12800	45	85	2950	6 arcs	1,090 (-39 %)	0,73	34,6
Avril 72	4,1	13200	12	23	2660	5 arcs	1,278 (-24 %)	0,75	72,6
Mai 72							1,410 (-17 %)	0,78	86
Sept.72							1,785 (- 7 %)	0,70	80
Févr.73					1800	3 arcs			

HISTORIQUE

-:-

De telles pneumopathies ont été remarquées il y a longtemps, non pas à cause de leur mécanisme pathogénique, alors inconnu, mais du fait de leur caractère professionnel, telle la "maladie des tamiseurs et des mesureurs de grains" décrite en 1913 par Ramazzini.

En 1928 déjà, Pasteur-Vallery-Radot et Giroud recherchaient des anticorps précipitants dans le sérum des sujets atteints de "sporomycose des pelleteurs de grains", et Campbell décrivait le "poumon de fermier" dès 1932.

Mais c'est Pepys, depuis 1961, qui a élucidé le processus immunologique qui caractérise la maladie.

Ce n'est qu'en 1965 qu'ont été publiées les premières observations de maladie des éleveurs de pigeon, par Reed, Sosman, et Barbee, qui reproduisent les signes cliniques chez des malades en rémission, par inhalation de poussières provenant des déjections des oiseaux.

Les premiers cas observés chez l'enfant sont encore plus récents : Stiehm en 67 et Shannon en 69 pour la maladie des éleveurs d'oiseaux ; Heersma et Hughes, tous deux en 69 pour la maladie du poumon de fermier.

Bien que le nombre de cas pédiatriques publiés soit encore trop restreint pour en tirer une statistique valable,

d'autant que l'âge des malades se situe essentiellement entre 10 et 15 ans, la symptomatologie semble superposable, à quelques détails près, à celle observée chez l'adulte.

CLINIQUE

-:-

Cette affection évolue par poussées déclenchées par l'inhalation de l'allergène.

Ces poussées évolutives apparaissent le plus souvent de façon brutale, quelques heures (5 à 10 en moyenne) après le contact avec la poussière sensibilisante.(On parle de forme aiguë).

Mais parfois, le début est insidieux, chez un sujet inhalant l'allergène de façon continue ou intermittente (on parle de forme subaiguë). C'est alors progressivement que se constitue le tableau typique de la maladie, comportant des signes généraux et des signes respiratoires :

Le sujet est fatigué, en proie à un malaise général pouvant confiner à la prostration, auquel peuvent participer de façon variable myalgies, céphalées, douleurs thoraciques, nausées et vomissements, sueurs et frissons ; la fièvre est fréquente, pouvant évoquer un syndrome infectieux - soit poussée fébrile à 40º, surtout dans les formes aiguës - soit fébricule plus ou moins prolongé . L'amaigrissement est rapide et, au cours des accès traînants ou itératifs, peut être impressionnant (10 kg ou plus).

Les signes respiratoires ne sont pas en eux-mêmes caractéristiques : la dyspnée est le signe le plus important et le plus constant. Il s'agit d'une polypnée superficielle soit d'effort, soit permanente et s'aggravant à l'éffort. Mais elle

peut être asthmatiforme. Elle s'accompagne souvent d'une toux sèche, quinteuse, ou plus rarement productive ramenant des crachats blancs muqueux. Dans les formes sévères peuvent apparaître un tirage et une cyanose inquiétante.

Quant aux signes physiques, ils sont pauvres, l'auscultation pouvant même être normale. On entend toutefois fréquemment des râles fins, diffus ou prédominant aux bases ; parfois des râles plus gros, humides ; rarement des sibilants.

Les examens complémentaires courants.

montrent parfois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, sans éosinophilie notable en règle, et souvent une polyglobulie réactionnelle à la détresse respiratoire.

On note surtout un syndrome inflammatoire franc avec accélération de la vitesse de sédimentation, élévation de l'Haptoglobine et des Séromucoïdes, présence de C réactive protéine. Le protidogramme révèle une hypergammaglobulinémie importante et l'immunoélectrophorèse une augmentation des Immunoglobulines A et M et surtout G. Une faible partie seulement des γ G globulines correspond à des anticorps, ce qui montre le caractère non spécifique de leur élévation.

La radiographie pulmonaire

peut être normale au début ou dans les formes frustes. Mais le plus souvent, elle évoque une pneumopathie interstitielle diffuse, montrant des images micro-nodulaires (parfois macro-nodulaires) disséminées d'aspect miliaire, ou réticulo-nodulaires, avec en règle une accentuation de la trame broncho-vasculaire, et parfois des images kystiques, aspects "en rayons de miel".

On observe plus rarement une diminution globale de la transparence pulmonaire (aspect de verre dépoli) avec possibilité de bronchogramme aérien, ou encore des opacités nuageuses, ou enfin un éventuel pneumothorax inaugural.

L'interprétation de l'image radiologique, lorsque celle-ci est typique, constitue une première approche du diagnostic.

L'exploration fonctionnelle

objective les difficultés respiratoires.

La spirographie

montre habituellement un syndrome restrictif pur ou prédominant.

La capacité vitale est amputée parfois de la moitié de sa valeur théorique, ou plus. Le VEMS (ou 1/2 Seconde chez l'enfant) est abaissé en proportion, le rapport de Tiffeneau restant normal.

Le volume résiduel, est souvent augmenté, mais modérément.

Un syndrome obstructif peut être associé, restant en règle au second plan, et surtout ne s'améliorant pas après inhalation d'un broncho-dilateur, ce qui le différencie de l'asthme.

La mécanique ventilatoire est également intéressante.

La compliance pulmonaire dynamique (variation de volume par rapport à la pression) exprimée en ml par cm d'eau, est

abaissée, traduisant la mauvaise distensibilité du parenchyme pulmonaire.

La résistance pulmonaire totale (variation de pression par rapport au débit) est le plus souvent normale.

Il faut noter que l'interprétation des épreuves spirographiques est souvent difficile chez l'enfant, car l'examinateur se heurte a des problèmes de compréhension et surtout de coopération. Par contre, la mesure de la compliance dynamique est plus facile (l'évaluation de la pression intra thoracique étant effectuée à l'aide d'un ballonnet oesophagien). Il suffit d'attendre que l'enfant somnole et respire calmement.

Quant à l'étude des gaz du sang, elle montre une hypoxie sans hypercapnie (la PCO2 est normale ou même abaissée en raison de l'hyperventilation).

Cette hypoxie plus ou moins marquée au repos, s'accentue à l'effort, et régresse après inhalation d'oxygène.

Chez l'enfant, la mesure des gaz du sang ne s'effectue pas sur du sang artériel, mais sur du sang capillaire artérialisé, le prélèvement étant beaucoup plus aisé et les résultats tout à fait comparables.

Enfin, la capacité de diffusion de l'oxyde de carbonne est abaissée, dernier élément évoquant une pathologie interstitielle.

Etude histo-pathologique.

La bronchoscopie et la biopsie bronchique montrent au plus un aspect inflammatoire bannal.

La biopsie pulmonaire après thoracotomie, lorsqu'elle est pratiquée, montre des signes de pneumopathie interstitielle type "pneumonie réticulée hypertrophique" (selon la classification de Delarue).

Les septas inter-alvéolaires sont épaissis par un infiltrat de cellules mono-nucléées (hystiocytes, lymphocytes et plasmocytes) se condensant par endroits en follicules avec réaction giganto-cellulaire. Ce granulome dit tuberculoïde peut évoquer une sarcoïdose.

Il s'y associe des lésions bronchiolaires à type de broncholite oblitérante, et parfois seulement des lésions artériolaires de nature variable (fenestrations, interruption, épaississement irrégulier...) L'inconstance de cette atteinte vasculaire a beaucoup gêné les partisans du phénomène d'Arthus.

Quant aux lumières alvéolaires, elles sont très fréquemment envahies par l'infiltration cellulaire avec présence de cellules géantes multinuclées.

L'étude des coupes en immuno-fluorescence peut mettre en évidence des dépôts d'immunoglobulines et de complément au niveau des endothéliums vasculaires, ainsi que dans les cellules du granulome.

La recherche de microorganismes au sein des lésions reste négative à l'examen direct, mais on a pu cultiver des actinomycètes thermophiles sur des prélèvements biopsiques par incubation à 55º C dans la maladie des poumons de fermier.

Au total, ces "alvéolites allergiques", terme assez inexact choisi par opposition à l'asthme, présentent essentiellement une atteinte non spécifique du tissu interstitiel pulmonaire,

avec parfois réaction alvéolaire et bronchiolaire.

IMMUNOLOGIE.

L'étude immunologique, élément capital du diagnostic, fait l'originalité de ces maladies et en permet une approche étiopathogénique. Elle révèle à la fois l'existence d'anticorps circulant spécifiques et d'une sensibilisation cellulaire.

Immunité sérique.

Techniques :

Les examens les plus couramment pratiqués sont les réactions d'immuno-précipitation qui objectivent la combinaison antigène - anticorps sous forme d'un précipité. Les anticorps spécifiques ainsi détectés dans le sérum des malades sont appelés précipitines.

La technique la plus simple pour les mettre en évidence est la double diffusion sur gélose (méthode d'Ouchterlony) qui consiste à faire diffuser l'antigène et l'anticorps à la rencontre l'un de l'autre ; pour certaines concentrations respectives apparaît dans le gel une ligne de précipitation.

L'immuno-électrophorèse (méthode de Grabar et Williams) utilise le même principe, mais permet de caractériser les antigènes ou les anticorps selon leur migration dans un champ électrique, et de déterminer à quelle classe de protéines ils appartiennent.

Les anticorps circulants peuvent être également détectés par immunofluorescence, ou par la réaction de fixation du complément lorsque celui-ci intervient. Dans notre première obser-

vation, les anticorps anti aspergillus ont été objectivés par immunofluorescence indirecte : des fragments mycéliens sont mis en présence du sérum du malade ; dans un second temps, on ajoute un sérum anti-gammaglobulines humaines non spécifiques préalablement marquées par un colorant fluorescent. Quand la réaction est positive, les filaments d'Aspergillus présentent, après lavage, une fluorescence verte caractéristique.

Les réactions d'immuno-précipitation et d'immunofluorescence peuvent donner des résultats différents, et leurs évolutions ne sont pas toujours parallèles. Les anticorps précipitants seraient plus spécifiques que les anticorps fluorescents.

Enfin, la réaction d'hémagglutination a été utilisée dans la maladie des éleveurs d'oiseaux, comme dans notre seconde observation. Les hématies des oiseaux sont agglutinées par le sérum des malades, fortement dilué. On a vu que la soeur du petit Olivier M. présentait une réaction d'hémagglutination positive, mais pas de précipitines.

Signification des anticorps circulants :

La présence de précipitines au moment des poussées aiguës est constante, ce qui a fait donner à ces maladies le nom de "pneumopathies à précipitines". L'immuno-électrophorèse montre que ces anticorps appartiennent essentiellement aux immunoglobulines G, mais aussi aux IgM et/ou aux IgA. L'étude du sérum des malades révèle toujours une augmentation nette et prépondérante des IgG. En fait, le Mercapto-éthanol qui dénature les IgA et les IgM, ne perturbe pas les réactions d'immuno-précipitation (Stiehm), ce qui tend à prouver que les précipitines sont exclusivement des IgG ?

On observe en règle plusieurs traits de précipitation, qui

correspondent à des anticorps différents, témoignant de la complexité antigénique de l'agent sensibilisant. Il semble exister une corrélation entre le nombre d' arcs de précipitines et l'intensité des manifestations cliniques. Par contre, le test peut être négatif dans les formes chroniques, les précipitines disparaissant au fur et à mesure de l'évolution.

Il faut savoir que ces anticorps spécifiques ne sont pas pathognomoniques, pouvant être trouvés chez des sujets exposés mais indemnes de toute affection respiratoire. Hargreave et Pepys étudiant 35 éleveurs d'oiseaux sains, ont trouvé des précipitines dans deux tiers des cas, et Fink dans 40 % des cas sur 80 éleveurs exposés. La soeur de notre petit malade n'en est qu'un nouvel exemple. Néanmoins, la réaction est moins intense chez les sujets asymptomatiques comme le montre la méthode des dilutions (taux maximum de dilution du sérum permettant d'obtenir encore des arcs de précipitation : 1/32 chez les malades contre 1/8 chez les sujets sains). D'autre part, les malades présentent des anticorps vis-à-vis des fractions antigèniques albuminiques et globuliniques, et les sujets exposés asymptomatiques seulement vis-à-vis des fractions globuliniques à migration lente. Les témoins non exposés ont toujours des réactions négatives.

L'étude statistique des sujets exposés et présentant une affection pulmonaire quelconque, a montré que les caractères cliniques suggestifs de l'alvéolite allergique étaient beaucoup plus fréquents lorsqu'il y avait des précipitines que lorsqu'il n'y en avait pas, ce qui tend à prouver que ces anticorps sont en relation étroite avec les manifestations cliniques (Pepys).

Au total, la découverte d'anticorps circulants spécifiques, notamment par les méthodes d'immuno-précipitation, ne permet en aucun cas de faire le diagnostic de la maladie, mais

apporte à celui-ci un argument de valeur qui sera interprété à la lumière du dossier complet du patient

Immunité cellulaire.

La sensibilisation des cellules immuno-compétentes, essentiellement des lymphocytes, est étudiée à l'aide de trois examens :

Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) révèle l'action du facteur mitogène secrété par les lymphocytes sensibilisés lorsqu'ils sont cultivés en présence de l'antigène Cette action se traduit par l'entrée en mitose de lymphocytes circulants non sensibilisés. Cet examen met en jeu les lymphocytes à mémoire, thymodépendants, responsables de l'immunité à médiation cellulaire. En pratique, on peut compter les lymphoblastes au cinquième jour de culture et établir un pourcentage de transformation blastique, ou mieux, mesurer la synthèse d' ADN par incorporation dans la culture de thymidine tritiée et comptage en scintillation liquide au quatrième jour.

Le test d'inhibition de la migration leucocytaire objective la secrétion du "Migration Inhibiting Factor" par les lymphocytes sensibilisés lorsqu'ils sont mis en présence de l'antigène. L'index de migration (rapport des surfaces de migration observées en présence et en l'absence d'antigène) doit être inférieur à 50 % pour qu'on puisse parler d'inhibition.

Enfin, le test des rosettes (technique d'immuno-cyto-adhérence) a été étudié par J.F. Bach dans la maladie des éleveurs d'oiseaux. Les rosettes sont définies par l'agglutination d'au moins trois hématies autour d'un lymphocyte. Les cellules agglutinant les hématies d'oiseaux sont des petits lymphocytes, thymodépendants, possédant à leur surface des récepteurs de

structure analogue à celle d'immunoglobulines, permettant cette réaction. Ce sont donc des cellules reconnaissant les hématies d'oiseaux, plutôt que des cellules productrices d'hémagglutinines.

Cette étude de l' immunité cellulaire donne des résultats discordants puisqu'en règle, le test de transformation lymphoblastique est nettement positif par rapport aux sujets témoins, alors que la migration leucocytaire n'est pas inhibée. Le test des rosettes est positif lorsqu'il est effectué (comme dans notre observation) au début de la maladie.

Ces examens n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic, mais ont été pratiqués dans l'optique d'une recherche physiopathologique de cette affection.

Tests cutanés :

Les intra-dermo-réactions donnent des résultats variables et dissociés. En général, la réaction immédiate est nulle ou limitée à un simple érythème.

Au bout de quelques heures (3 ou 4) apparaissent oedème et induration, parfois même une hémorragie. Cette réaction secondaire est à son maximum vers la 8e heure, mais persiste souvent, comme dans nos observations, pendant 24 ou 48 heures.

La biopsie de la papule a parfois été pratiquée. L'examen histologique montre alors un granulome inflammatoire non spécifique, comme dans le poumon, mais avec des lésions vasculaires plus constantes.

Enfin, l'intensité des réactions cutanées semble liée au taux des précipitines, ce qui, de meme que leur apparition semi-

retardée et leur aspect histologique, milite en faveur d'un phénomène d'Arthus.

Test d'inhalation de l'allergène.

Lorsque tous ces examens ont été pratiqués, le diagnostic est en règle évident. Mais lorsque le doute persiste, on peut être amené à exposer volontairement le patient à l'allergène, soit en le plaçant brutalement dans une atmosphère riche en poussières sensibilisantes, soit en lui faisant inhaler un extrait de ces poussières en aérosol.

On obtient des manifestations aiguës cliniques (malaise avec polypnée, toux, fièvre) et spirographiques, ne cédant pas à l'administration de sympatho-mimétiques. une hyperleucocytose apparaît rapidement, ainsi que l'image radiologique qui se reconstitue en quelques heures.

Fait important, ces troubles surviennent de cinq à dix heures après l'inhalation, cet intervalle libre plaidant encore pour un phénomène d'Arthus.

Evolution et traitement.

Evolution d'une poussée aiguë, après cessation du contact avec l'allergène :

Les signes cliniques s'amendent deux à trois jours après, la fin de l'exposition. La température redevient normale, la dyspnée disparait et l'enfant reprend du poids.

Les anomalies radiologiques et spirographiques persistent beaucoup plus longtemps, en règle quelques semaines ou mois,

revenant à la normale progressivement. Il en est de même des précipitines, qui peuvent être, retrouvées plusieurs mois ou années après éviction antigénique.

Entre les poussées, le sujet peut être tout à fait normal ; mais si la sensibilisation se poursuit, l'aggravation des signes cliniques (dyspnée intense, cyanose), amène le médecin à demander l'hospitalisation. A l'hôpital, bien entendu, l'amélioration est rapide quel que soit le traitement entrepris. La corticothérapie accélère de façon spectaculaire la guérison, mais elle est superflue, le traitement essentiel "étant la suppression de l'exposition. C'est souvent la succession de poussées évolutives guérissant en quelques jours à l'hôpital ou lors d'un séjour climatique, qui fait envisager le diagnostic.

Evolution à long terme.

Le pronostic est beaucoup moins favorable si on laisse évoluer trop longtemps cette maladie. Les poussées peuvent se répéter plus ou moins fréquemment, ou l'évolution se faire à bas bruit, aboutissant dans les deux cas au développement d'une fibrose interstitielle diffuse, irréversible. Une insuffisance respiratoire chronique s'installe alors progressivement.

La clinique est dominée par la dyspnée d'effort devenant permanente, avec toux productive, cyanose, amaigrissement et troubles de la croissance.

La radiographie pulmonaire montre des opacités confluentes, nuageuses, plus denses, et les épreuves fonctionnelles un bloc alvéolo capillaire patent.

La biopsie pulmonaire confirme le diagnostic de fibrose interstitielle, linéaire, non spécifique, parfois focale au début (Shannon). A la longue peuvent apparaître des bronchecta-

sies et des lésions d'emphysème.

A ce stade, le traitement corticoïde peut rendre de grands services mais, s'il est capable de freiner l'évolution de la fibrose, voire même de la faire rétrocéder, il ne peut l'empêcher tout à fait si la sensibilisation se poursuit.

L'existence de formes insidieuses, évoluant vers la chronicité sans épisode aigu caractérisé, présente un grand intérêt, pouvant expliquer l'origine de certaines fibroses pulmonaires dites idiopathiques.

A l'inverse, de rares auteurs (Stiehm) ont décrit des formes patentes s'améliorant spontanément malgré la persistance de l'exposition, l'action délètère des antigènes s'atténuant pour des raisons inconnues.

Enfin, le cromoglycate de Sodium semble capable de protéger le sujet exposé (Pepys) et d'empêcher la survenue de nouvelles crises dans un certain nombre de cas.

MALADIE DU "POUMON DE FERMIER"

-:-

Cette affection est due à l'inhalation de débris végétaux moisis, essentiellement le foin qui a été engrangé encore humide.

Les champignons qui s'y développent sont multiples, mais les principaux agents pathogènes sont les actinomycètes thermophiles du genre thermopolyspora : le plus souvent micropolyspora faeni (thermopolyspora polyspora) ou plus rarement Micromonospora vulgaris, Micromonospora mélanospora, thermoactinomycètes glaucus, Streptomycès thermoviolaceus, Micromonospora chalcéa ...

Leurs spores sont inhalés lors de la manipulation du foin moisi, notamment en hiver et surtout au printemps (mars) d'où le caractère saisonnier des poussées évolutives. La maladie est beaucoup plus fréquente dans les régions humides (Grande Bretagne ; Massif Central).

L'analyse mycologique de l'expectoration présente peu d'intérêt car d'une part, l'identification des Actinomycètes est très difficile, et d'autre part diverses moisissures peuvent être retrouvées. En fait, le rôle pathogène du champignon n'est affirmé que par la découverte de Précipitines ou F.L.H. (farmer's lung hay) spécifiquement inhibées par thermopolyspora polyspora. Pour pratiquer les tests cutanés et les épreuves

d'inhalation, on utilise des extraits de foin ou de culture de Thermopolyspora.

Le traitement consiste à éloigner le patient de l'atmosphère contaminante. Les anti-fongiques sont inefficaces et les antibiotiques semblent même contre indiqués. L'assèchement du foin avant son stockage est la mesure préventive la plus efficace.

Un nouveau responsable du "Poumon de Fermier" : l'Aspergillus.

La maladie du Poumon de Fermier est à rapprocher de la Bagassosse (manipulation de résidus de canne à sucre), et de la maladie des ramasseurs de champignons, dont l'agent responsable est dans les deux cas l'Actinomycète thermophile.

D'autres affections semblables reconnaissent des sources antigèniques différentes, parfois non encore identifiées : Coniosporose ou maladie des écorceurs d'érable (cryptostroma corticale) ; maladie des minotiers et des grainetiers, manipulant du blé moisi (Sitophilus granarius) ; maladie des laveurs de fromage (Pénicillium Casei) ; Byssinose (coton moisi). L'allergène n'est d'ailleurs pas toujours d'origine fongique. Il peut être d'origine animale (éleveurs d'oiseaux) ou médicamenteuse (priseurs de post hypophyse).

L'originalité de notre première observation tient au fait que les examens complémentaires ont démontré la responsabilité d'un Aspergillus. Or, l'Aspergillose n'est pas une étiologie classique de la maladie du Poumon de fermier. Toutefois, il faut noter dans la littérature étrangère deux observations qui en font cas :

. Philip et Barborik. Broncho-pulmonali aspergiloza.

Prakov. Lek., 1966, 18.6. (Un homme et une femme exposés à une atmosphère très riche en spores d'Aspergillus fumigatus, et présentant un tableau typique de Poumon des fermiers).

. Riddle, Schannel, Blyth. Allergic alveolitis in a malt worker. Thorax, 1968, 23, 271. (dans cette dernière observation, il s'agit d'Aspergillus clavatus).

Il convient donc d'ajouter l'Aspergillus à la liste déjà longue des agents responsables de pneumopathies interstitielles par hypersensibilité. (cf. tableau suivant)

	Maladie	Elément agressif	Source antigénique
Maladie d'origine fongique (en majorité professionnelles)	Travailleurs agricoles :		
	Poumon de Fermier	Foin moisi	Actinomycètes thermophiles
	Bagassosse	canne à sucre	Actinomycètes thermophiles
	Byssinose	coton	
	Cannabiose	chanvre	
	Autres végétaux	lin, sisal, kapok	
	Travailleurs du bois :		
	Coniosporose	écorce d'érable	Cryptostroma corticale
	Séquoïose	écorce de séquoia	Graphicum pullularia
	Subérose	écorce de chêne liège	
	Maladie des champignonnistes	Champignons commestibles	Actinomycètes thermophiles
	Maladie des laveurs de fromages	croûte du fromage	Pénicillium casei
	Maladie des minotiers et des grainetiers	blé moisi, farine	Sitophilus granarius
	Maladie des malteurs	orge moisie	Mucor mucedo Aspergillus clavatus
	Maladie des cannes de Provence	roseaux moisis	
	Maladie des travailleurs de Paprika		Mucor Stolonifer ?
	Maladie des graines de Tamarin		
	Maladie des papous	Chaumes	
	Maladie des goûteurs de thé		
	Maladie des trieurs de café		

Suite Tableau

	Maladie	Elément agressif	Source antigénique
Maladies d'origine animale	Maladie des éleveurs d'oiseaux, Pigeon, Perruche	Déjections, plumes	Protéines aviaires
	Fièvre de canard	plumes ?	
	Toxocarose	larva migrans de toxocara canis	
	Maladie des boulangers / meuniers	farines infestées par Ephestia kuchniella	
	Maladie des varioleux	Squasmes ?	
Maladies d'origine thérapeutique	Maladie des préseurs de post-hypophyse	Extrait de post-hypophyse de porc ou de boeuf.	
	Nitrofurantoïne		

MALADIE DES ELEVEURS D'OISEAUX

-:-

Bien que de découverte récente (1965), la maladie des éleveurs d'oiseaux a été assez bien étudiée chez l'enfant, puisque nous avons relevé 18 observations (dont 5 françaises) chez des enfants de 5 à 15 ans.

La fréquence des formes subaiguës est la seule caractéristique notable des observations pédiatriques. Comme dans la nôtre en effet, le début est en règle insidieux alors qu'il est aigu chez 80 % des adultes. Notons encore que l'image miliaire est très fréquente chez l'enfant, alors qu'elle n'est retrouvée que dans 50 % des cas chez l'adulte.

Cette affection est surtout curieuse et intéressante sur le plan immunologique pour plusieurs raisons :

On peut étudier quelle durée d'exposition a précédé le début des troubles, ce qui est ici facile à déterminer. On s'aperçoit que la sensibilisation, si elle est parfois rapide (1 mois) est plus souvent lente (ou retardée ?). En effet, de nombreux enfants, comme le petit Olivier M., présentent les premières manifestations cliniques alors qu'ils élèvent des oiseaux depuis plusieurs années déjà. On ne sait pas si, pendant tout ce temps, ils avaient ou non commencé à fabriquer des précipitines. Par contre, après cette période de latence, toute exposition est nocive, et les poussées évolutives sont rythmées par les contacts avec les oiseaux.

Pour ce qui est des cas familieux, notre observation n'est pas originale, car leur fréquence est connue depuis longtemps. Il est courant de retrouver dans la famille du malade un sujet présentant soit une sensibilisation infra-clinique, soit des troubles respiratoires patents.

Le pronostic de cette maladie est en règle favorable, car l'éviction de l'allergène est facile à réaliser (à condition de nettoyer soigneusement toute la maison après le départ définitif des oiseaux).

Les oiseaux responsables sont avant tout le Pigeon et la Tourterelle (famille des columbidés), et la perruche (famille des Psittacidés). Les cas de sensibilisation aux gallinacés sont beaucoup plus rares, sans qu'on en puisse dire la raison (protéines sériques moins immunogènes ? déjections moins riches en protéines ? déjections devenant moins pulvérulentes ? poules et canards volant peu, ce qui expliquerait une moins grande diffusion atmosphérique des poussières de déjections ?)

Quoi qu'il en soit, il existe d'importantes communautés sériques entre ces oiseaux qui sont tous de la sous-classe des carinates (dont font partie les volailles), et surtout entre deux oiseaux de la même famille comme le pigeon et la tourterelle. Ceci explique les réactions croisées observées lors de la recherche des anticorps circulants. Les protéines sériques communes appartiennent aux α et β globulines et à la serum albumine. Il n'y a pas de réactions croisées entre les IgG (sauf pour les deux columbidés). Les IgG sont donc les protéines spécifiques de chaque famille.

Le mode de contamination est également intéressant à étudier : les antigènes responsables sont les protéines aviaires que l'on retrouve dans le plasma et l'oeuf. Il y aurait exsudation des protéines plasmatiques dans le tractus intestinal, et exté-

riorisation par l'intermédiaire des déjections. Le malade inhale les poussières de déjections que les battements d'ailes dispersent. Pourtant, il arrive souvent, comme dans notre observation, que les arcs de précipitation soient plus nombreux vis-à-vis des déjections que vis-à-vis du serum des oiseaux. Or, il est maintenant prouvé que certains extraits de déjections contiennent un antigène membranaire polysaccharidique de staphylocoque doré (Faux). D'autre part plusieurs auteurs ont invoqué la possibilité de moisissures contenues dans les excréta et/ou les plumes, notamment d'actinomycètes thermophiles. Enfin, l'hémagglutination est négative chez les sujets présentant des précipitines uniquement vis-à-vis des déjections.

Au total, l'inhalation de poussières de déjections d'oiseaux parmi lesquels les pigeons, les tourterelles et les perruches jouent un rôle primordial, est la condition indispensable à l'apparition d'une maladie des éleveurs d'oiseaux ; ces déjections sont allergisantes non seulement par les protéines plasmatiques qu'elles contiennent (les IgG étant les seules spécifiques de chaque famille), mais aussi par des microorganismes qui viennent les souiller.

PHYSIOPATHOLOGIE

-:-

Les réactions immunologiques observées dans les diverses maladies broncho-pulmonaires peuvent être divisées selon Rose et Phills en trois catégories correspondant aux types I, III et IV de la classification de Gell et Coombs que le tableau ci-joint nous rappelle.

Le premier type correspond aux réactions anaphylactiques (asthme) qui se rencontrent chez des sujets atopiques. Les anticorps doivent obligatoirement être fixés sur des cellules pour déclencher une crise. La réaction Antigène-Anticorps tissulaire provoque la libération immédiate de médiateurs chimiques (Histamine, Sérotomine, Bradykinine...) agissant sur les muscles lisses (bronchioles). Les anticorps sont des réagines, thermolabiles, appartenant aux IgE. Il faut noter également l'apparition immédiate des tests cutanés et la possibilité de reproduire une anaphylaxie passive. Le complément n'est pas intéressé. Quant à l'éosinophilie, elle n'est pas encore expliquée.

Le phénomène d'Arthus (type III) dépend de la potentialité qu'ont certains complexes Antigène-Anticorps de fixer des quantités importantes de complément, ce dernier semblant provoquer par son action cytolytique les altérations caractéristiques des endothéliums vasculaires. Il s'agit ici d'Anticorps précipitants appartenant aux IgG, circulant librement dans le sang. La réaction d'hémagglutination est positive. Le processus immunologique

fondamental se manifeste immédiatement après l'inoculation de l'Antigène, bien que la réaction ne devienne macroscopiquement visible que quelques heures plus tard.

L'hypersensibilité retardée quant à elle, est totalement indépendante des Anticorps circulants. Elle suppose une sensibilisation spécifique de lymphocytes thymodépendants qui, en réagissant avec l'Antigène, sont appelés à remplir trois fonctions :

- Cellules à mémoire, reconnaissant l'antigène et recrutant alors d'autres lymphocytes qu'elles instruisent.

- Cellules cytotoxiques, capables de reconnaître des cellules cibles porteuses de l'Antigène, d'adhérer spécifiquement à elles, et de les tuer (test des rosettes).

- Enfin, lymphocytes secréteurs de facteurs solubles qui ne sont pas des immunoglobulines : un facteur qui inhibe la migration leucocytaire ; un autre facteur qui provoque la mitose des lymphocytes non sensibilisés et leur transformation en lymphoblastes (T.T.L.) ; un troisième qui accroît la perméabilité ganglionnaire et favorise la sortie des lymphocytes ; et un dernier facteur qui augmente la perméabilité vasculaire d'où une vaso-dilatation et un infiltrat de cellules mononuclées formant un granulome.

On conçoit que toutes ces opérations nécessitent un certain temps et que les réactions, notamment aux tests cutanés, soient retardées, d'autant que l'Antigène est d'abord capté par un macrophage qui transmet l'information aux lymphocytes, peut être par l'intermédiaire d'un A.R.N. messager.

Les pneumopathies interstitielles par hypersensibilité ont d'abord été rattachées au phénomène d'Arthus pour deux rai-

sons primordiales : d'une part l'apparition semi-retardée des troubles (5 à 10 heures après la sollicitation antigénique), ce que le test d'inhalation montre clairement ; d'autre part l'existence d'anticorps précipitants appartenant à la classe des IgG, et semblant directement en rapport avec l'intensité des réactions cliniques. L'interprétation des réactions cutanées va dans le même sens si l'on considère leur temps d'apparition et leur intensité variant parallèlement au taux des précipitines.

Il est justifié dès lors de rechercher les preuves histologiques de cette théorie, et avant tout les altérations vasculaires caractéristiques à la biopsie pulmonaire. Là surviennent les premières difficultés, car les lésions des petits vaisseaux sont rarement retrouvées avec netteté. On peut alors avoir recours à l'immunofluorescence, pour objectiver des dépôts d'immunoglobulines ou de complément au niveau des endothéliums vasculaires, mais cette recherche est également le plus souvent négative. Toutefois, on peut attribuer ces échecs au fait, que les biopsies sont pratiquées trop tardivement, l'expérimentation ayant montré l'extrême labilité de ces dépôts (possibilité de résorption macrophagique).

Le deuxième point de discordance tient au dosage du complément qui est curieusement élevé alors qu'il devrait être abaissé. Mais là encore, les prélèvements ont été effectués en période de stabilisation c'est-à-dire trop tardivement. Les taux élevés peuvent être rattachés à un syndrome inflammatoire non spécifique, car on sait que le complément s'élève au cours de tous les états aigus.

Quant à la présence de précipitines chez certains sujets asymptomatiques, ce n'est pas un argument négatif car, comme nous l'avons vu précédemment, la sensibilisation est dans ce cas différente en qualité et en intensité.

La preuve d'un mécanisme immunologique type Arthus n'étant pas totalement apportée, on peut rechercher les éléments opposés aux autres hypothèses.

Une hypersensibilité immédiate de type anaphylactique semble facile à réfuter : apparition trop tardive des manifestations cliniques et des réactions cutanées ; syndrome obstructif au second plan ; absence d'éosinophilie mais par contre, forte élévation des γ globulines ; pas d'oedème ni d'hypersecrétion bronchique à la biopsie, la pathologie étant principalement interstitielle. Pourtant, certaines observations suggèrent la possibilité de phénomènes réaginiques (Balmes et coll. ; Hapke et coll. ; Rose et Phills), et d'autre part, la présence d'Anticorps donnant lieu à une anaphylaxie passive a été constatée (Fink et coll.). En réalité, tant expérimentalement que cliniquement, les rapports entre les types I et III semblent étroits, tout se passant comme si l'activité réaginique conditionnait le dépôt des immun complexes caractéristiques du phénomène d'Arthus.

Une hypersensibilité retardée est encore plus difficile à nier. Certes, les réactions cutanées se prolongent 24 ou 48 heures et la biopsie montre un granulome formé de mononucléaires et de cellules géantes, avec évolution vers la fibrose. Mais surtout, l'étude des cellules immuno-compétentes vient étayer cette hypothèse, le test de transformation lymphoblastique étant nettement positif, ainsi que le test des rosettes, malgré l'absence d'inhibition de la migration leucocytaire. Or l'hypersensibilité retardée réalise avant tout une réaction inflammatoire sans spécificité, ne fait pas agir le complément, et précède ou s'accompagne souvent de la formation d'anticorps circulants.

Au total, le mécanisme étiopathogénique de ces maladies est loin d'être élucidé. La réaction allergique causale appartient au Phénomène d'Arthus de façon prédominante mais peut être pas exclusive.

Types de réactions allergiques (Gell et Coombs) 1963

	I Immédiate ou anaphylactique	II Cytotoxique ou cytolytique	III Phénomène d'Arthus	IV Hypersensibilité retardée
Mécanisme	Réaction antigène Anticorps tissulaire avec libération d'histamine. Bradykinine... Pas d'action du complément.	Réaction entre Antigène fixé sur membrane cellulaire et Anticorps circulant directement responsable de lésions cellulaires Complément souvent intéressé	Concentration locale d'Antigène et d'Anticorps circulant responsable de lésions de l'endothélium vasculaire. Complément toujours intéressé	Antigène et cellule mononuclée spécifiquement modifiée provoquant une réaction inflammatoire. Pas d'action du complément
Rapidité d'action	Rapide	Rapide	Intermédiaire	Lente
γ globulines intéressées	Réagines (γ E) parfois γ A	γ M ou γ G	γ G	aucune
Méthodes d'exploration	Réaction cutanée immédiate Transfert passif Technique de Schultz-Dale	Hémagglutination Test de Coombs Fixation du complément	Hémagglutination Précipitines	Réaction cutanée retardée Transformation lymphocytaire in vitro
Eosinophiles	↗	N	N	N ou ↗
complément	N	N ou ↘	↘	N
dosage des globulines	N	N	↗	↗
Anatomopathologique	Spasme des muscles lisses Oedème de la muqueuse hypersecrétion	Lésions cellulaires directes	Rupture de l'endothélium nécrose fibrinoïde des artérioles Infiltrat cellulaire secondaire	Infiltration de mononucléaires Granulome avec fibrose

Exemples	Choc anaphylactique Asthme Urticaire	Maladie hémolytique du nouveau-né Accident transfusionnel Purpura médicamenteux	Maladie sérique Maladies auto-immunes telles Lupus Polyarthrite	Réactions tuberculiniques Rejet du greffon
Traitement	Antihistaminiques Sympatho-mimétiques Corticoïdes	Corticoïdes Antimétabolites	Corticoïdes Inhibiteurs du complément ? Anticoagulants ? Antimétabolites ?	Corticoïdes Antimétabolites

DISCUSSION

-:-

La comparaison de nos deux observations est intéressante si l'on considère l'opposition de leurs évolutions respectives : le premier cas présente déjà une fibrose pulmonaire irréversible s'aggravant progressivement, alors que le second a guéri apparemment sans séquelles. L'évolution défavorable du petit Eric P... reconnaît deux causes.

Le diagnostic doit être rapide.

Premièrement, l'origine des troubles a été découverte trop tardivement (plus de quatre ans après le début de la maladie). Ceci met l'accent sur la nécessité de poser le diagnostic le plus tôt possible. Pour y parvenir, on se basera avant tout sur la clinique, les examens biologiques et surtout radiographiques.

Dans les cas typiques, le tableau est dominé par la dyspnée non asthmatiforme, qui doit déjà attirer l'attention chez un enfant ne présentant pas de maladie dyspnéïsante antérieurement connue (notamment pas de cardiopathie congénitale), d'autant que la spirographie objective des troubles respiratoires de nature purement restrictive.

Les examens biologiques ne révèlent certes qu'un syndrome inflammatoire banal, mais la corrélation entre le taux d'Anticorps précipitants et le taux des γ globulines montre que ce sont

des réponses au même stimulus, ce qui fait dire à R. Stiemh que "la présence d'une hyper γ globulinémie chez un enfant présentant une pneumopathie doit faire rechercher les précipitines".

Importance de l'examen radiologique.

Mais c'est surtout la radiographie pulmonaire qui doit faire évoquer le diagnostic lorsqu'elle montre (et c'est là règle chez l'enfant) une miliaire à micronodules, ou plus souvent à macronodules. Devant cette image, la tuberculose pulmonaire est certainement la première étiologie à éliminer, par ordre de fréquence (notion de BCG, réactions tuberculiniques, recherches bacillaires, biopsie pulmonaire). Mais si le doute persiste, on ne doit pas entreprendre une chimiothérapie sans avoir envisagé les autres hypothèses, que l'on peut résumer dans le tableau ci-après et reprendre une par une succinctement.

Images micro-nodulaires	Images macro-nodulaires
- Miliaire tuberculeuse	- Tuberculose disséminée bronchogène
- BBS	- Pneumopathies virales
- Réticuloses	- Mycoses pulmonaires
- Niémann-Pick	- Hémosidérose pulmonaire idiopathique
- Mal. de Gaucher	- Pneumopathies huileuses
	- Protéinose alvéolaire
	- Microlithiase alvéolaire
	- Pneumopathies interstitielles par hypersensibilité

La Sarcoïdose est également souvent suspectée, malgré l'absence d'adénopathies, d'autant que l'aspect histologique des poumons est compatible avec cette étiologie. Mais le test de Kveim est négatif.

La miliaire d'une Réticulose pulmonaire se différencie par sa topographie péri-hilaire, et s'accompagne en règle d'une éruption cutanée bien caractéristique. On pourra avoir recours à la biopsie cutanée.

Dans la maladie de Niemann-Pick, l'atteinte pulmonaire, généralement latente, reste au second plan derrière les autres atteintes viscérales qui se manifestent dès les premiers mois de la vie.

Il en est de même pour la maladie de Gaucher et son énorme splénomégalie.

L'hémosidérose pulmonaire idiopathique, maladie observée presque exclusivement chez l'enfant, présente une miliaire à répartition hilifuge, "en ailes de papillons". Le tableau clinique et paraclinique est très original et ne peut prêter à confusion (hémoptysies, anémie, sidérocytes).

Les autres maladies de surcharge sont exceptionnelles. Les pneumopathies huileuses se rencontrent chez des enfants grabataires ou subissant des instillations nasales répétées. La Microlithiase alvéolaire présente des signes histologiques tout à fait caractéristiques. Quant à la Protéinose alvéolaire, elle n'est jamais observée chez l'enfant.

Beaucoup plus fréquentes sont les pneumopathies virales, dont le diagnostic repose sur l'isolement du virus et les réactions sérologiques.

Enfin, les mycoses pulmonaires surviennent en règle chez des sujets affaiblis, aux défenses immunologiques amoindries. La recherche du champignon dans l'expectoration, donnant lieu à des erreurs par défaut et surtout par excès (candida), a moins de valeur que les réactions sérologiques.

A côté de toutes ces maladies, il faut donc penser devant une image miliaire à une pneumopathie interstitielle par hypersensibilité, et entreprendre l'étude immunologique qui confirmera ce diagnostic.

Importance de l'anamnèse.

On ne saurait trop insister aussi sur l'intérêt d'un interrogatoire bien conduit, qui peut s'étonner de la répétition des crises et de leur guérison spontanée lors de chaque hospitalisation. Malheureusement, un traitement est trop souvent entrepris à l'aveugle, et peut être rendu responsable de la disparition des troubles, surtout si un séjour en maison de repos vient prolonger la période de non exposition.

L'interrogatoire peut noter enfin le caractère saisonnier des poussées évolutives chez un enfant vivant à la ferme, ou encore la presénce d'oiseaux domestiques au domicile du malade.

L'agent pathogène doit être totalement éliminé.

La précocité du diagnostic n'est utile que si elle débouche sur la mise en oeuvre immédiate du traitement. Or, comme nous l'avons vu, le traitement réside avant tout dans la suppression totale de l'exposition, quand elle est possible. Il est simple aux colombophiles de ne plus élever d'oiseaux. Par contre, l'éviction antigénique est plus délicate à réaliser dans la maladie

du poumon des fermiers. Pour les actinomycètes thermophiles, l'interdiction d'entrer dans les granges où est stocké le foin moisi peut suffire. Mais le problème est plus difficile pour un germe aussi ubiquitaire que l'Aspergillus, et c'est la deuxième raison de la gravité de notre observation. Tant que notre malade continuera à vivre dans la ferme de ses parents, la sensibilisation se poursuivra, et les troubles respiratoires s'aggraveront sans cesse jusqu'à l'invalidité et l'issue fatale. Il faut donc dans ce cas séparer l'enfant de sa famille pour une durée indéfinie.

POUMON DE FERMIER, NOUVEL ASPECT DE L'ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE

-:-

Nous avons vu que l'Aspergillus est une cause inhabituelle du "Poumon de Fermier". Inversement, il convient d'intégrer cette maladie dans le cadre des différentes manifestations de l'Aspergillose broncho-pulmonaire.

Quelques notions sur l'Aspergillus.

Classe : Ascomycètes
ordre : Plectasinae
Famille : Aspergillaceae
Genre : Aspergillus

C'est un champignon filamenteux dont les spores sont très résistantes, notamment à la chaleur et à la dessication. L'identification se fait, après culture préalable, sur milieu acide de CZAPEC à 37º C.

L'Aspergillus est très répandu dans la nature, surtout dans les régions chaudes et humides. Il prolifère dans le sol, les matières organiques en décomposition, vit très souvent en saprophyte sur les graines de céréales et dans les farines, le foin, le fourrage, les produits alimentaires protéiques ou glucidiques dont il constitue une des moisissures les plus fréquentes avec les Pénicillium. Les spores sont également abondantes dans l'air atmosphérique.

L'Aspergillus est rarement pathogène.

Cette "mauvaise herbe des chambres de culture" (Thom et Raper 1945) compte plus de 480 espèces dont un petit nombre seulement paraît doué d'un pouvoir pathogène véritable. Les plus souvent identifiées dans les observations cliniques appartiennent aux cinq groupes suivants :

- Aspergillus Fumigatus
- Aspergillus Niger
- Aspergillus Glaucus
- Aspergillus Flavus
- Aspergillus Nidulans

Si l'on compare les chances extrêmement grandes de contamination à la rareté de l'Aspergillose pulmonaire, il faut bien admettre que l'homme est peu réceptif et que des conditions particulières sont nécessaires pour que le saprophytisme devienne parasitisme.

Moyens de diagnostic.

On peut rechercher le champignon dans l'expectoration ou plus rarement dans un liquide de ponction. Mais la présence de filaments mycéliens ou de spores dans les crachats ne permet pas de conclure à une maladie aspergillaire car l'Aspergillus est un saprophyte des voies aériennes supérieures. Des prélèvements directs au niveau de la région suspecte sont d'un grand intérêt, mais de pratique délicate.

Le diagnostic repose en fait sur les réactions sérologiques, et au premier chef sur les épreuves d'immuno-précipitation. Les infections aspergillaires s'accompagnent toujours en effet de la formation d'Anticorps précipitants (ce qui montre que la dénomination "Pneumopathies à Précipitines" est tout à fait in-

suffisante pour qualifier la maladie du Poumon de fermier).

Les deux autres méthodes employées sont l'Immuno fluorescence et la fixation du complément, qui ne donnent pas toujours des résultats concordants. On sait notamment que les Anticorps fluorescents représentent surtout la réponse immunologique aux Antigènes de surface des spores, alors que les Précipitines répondent aux Antigènes solubles intra-cellulaires (d'où leur élévation possible lors du traitement anti-fongique qui provoque une lyse mycélienne).

Il existe un certain nombre de réactions négatives, notamment en immunoprécipitation, variant de 10 à 20 % selon les auteurs.

Enfin, il n'y a pas de réaction croisée avec les autres mycoses.

Principaux aspects de l'Aspergillose broncho-pulmonaire.

L'Aspergillus peut provoquer trois sortes de manifestations pathologiques au niveau du poumon.

Premièrement, il peut se développer au sein d'une cavité préformée, par exemple une caverne tuberculeuse, un abcès du poumon ou une néoplasie excavée. On comprend que cette forme, dite secondaire soit plus rare chez l'enfant que chez l'adulte où elle représente 75 % des cas. En fait, il ne s'agit là nullement d'une maladie, mais de la moisissure d'une lésion déjà existante, dont l'évolution ne s'en trouve même pas modifiée. La découverte de l'Aspergillus est presque toujours le fait de l'étude macroscopique ou histologique post-mortem. Dans ce cadre de l'Aspergillose pulmonaire secondaire, on distingue l'Asper-

gillome dont le développement se limite à la cavité parasitée, sans fructification intra-parenchymateuse, et le Mégamycétome qui comporte une effraction bronchique avec extension limitée dans le tissu pulmonaire. Notons que l'Aspergillome semble parfois primitif ("Aspergillome bronchectasiant").

Le deuxième aspect est réalisé par l'Aspergillose parenchymateuse disséminée invasive. Bien qu'étant surtout l'apanage de l'enfant, cette forme est la plus rare, mais elle est aussi la plus grave. Elle semble reconnaître des facteurs favorisants: un affaiblissement des défenses générales (dénutrition, hémopathie maligne, collagénose), un traitement antibiotique (disparition des flores compétitives) ou corticoïde (freination leucocytaire, perturbations vasculaires) ou encore immuno-suppresseur. Peut être, dans certains cas, peut-on incriminer une virulence particulière de la souche aspergillaire, ou une contamination massive ? Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie aiguë fébrile, avec altération de l'état général et grande détresse respiratoire. L'évolution spontanée se fait vers la mort, soit par invasion totale du parenchyme pulmonaire et insuffisance respiratoire aiguë, soit par dissémination de la maladie par voie sanguine avec localisations septico-pyohémiques au niveau des autres viscères. On peut même observer un envahissement de la paroi thoracique par contiguité. Ce diagnostic, un moment suspecté chez notre premier malade, s'est trouvé éliminé par la stérilité de l'expectoration, et par la chronicité de l'évolution.

Enfin, l'Aspergillus se comporte comme un remarquable allergène, l'asthme aspergillaire étant connu depuis longtemps, bien qu'assez rare chez l'enfant. Les crises d'asthme sont souvent sévères, avec fièvre, toux, wheezing ; la radiographie peut montrer des infiltrats labiles ; l'éosinophilie est retrouvée dans le sang et à la biopsie bronchique ; les réactions cutanées sont

immédiates ; enfin les anticorps sont de type réaginique. Très souvent en fait, l'asthme aspergillaire s'accompagne de la multiplication du mycélium à la surface des bronches, réalisant la "bronchite muco-membraneuse" et provoquant l'apparition de précipitines. Le champignon est alors retrouvé dans l'expectoration

Aspergillose pulmonaire allergique et Poumon de Fermier.

Notre observation s'oppose point par poinr à ce tableau classique de l'allergie à l'Aspergillus : Il n'y a pas de syndrome obstructif, ni d'éosinophilie ; les réactions cutanées sont d'apparition retardée ; la biopsie bronchique est sub-normale ; la recherche de précipitines sériques est fortement positive alors que les analyses répétées des crachats n'ont jamais retrouvé d'Aspergillus.

Comme en témoignent également les deux observations déjà citées (Tchécoslovaque et Américaine) l'Aspergillose pulmonaire allergique présente donc un nouvel aspect bien différent de l'asthme aspergillaire : il s'agit de la maladie du "Poumon de Fermier".

Différentes broncho-pneumopathies dues à l'Aspergillus.

Aspergillose secondaire

- sans fructification : Aspergillome
- avec fructification : Mégamycétome aspergillaire.

Aspergillose primitive

- localisée :
  - . Bronchite aspergillaire muco-membraneuse
  - . Aspergillome bronchectasiant.

- parenchymateuse diffuse, invasive.
  - . secondaire à une maladie générale ou rarement primitive
  - . Uniquement pulmonaire ou généralisée.
- allergique
  - . Asthme aspergillaire
  - . Réaction d'hypersensibilité type "Poumon de Fermier".

CONCLUSIONS

-:-

Les deux observations présentées viennent enrichir l'étude de pneumopathies que la similitude des données immunologiques et du profil anatomo-clinique permet de rassembler dans un cadre nosologique commun : ce sont les Pneumopathies interstitielles par hypersensibilité à des antigènes organiques inhalés, le plus souvent dénommées "Pneumopathies à précipitines" ou "Alvéolites allergiques".

Bien qu'encore assez peu connues en France, elles sont fréquentes dans certaines régions comme en témoigne la reconnaissance par la Grande Bretagne du "Poumon de Fermier" comme maladie professionnelle. Pour de nombreux agents agresseurs, le poumon est en fait un extraordinaire "organe-cible".qu'ils peuvent atteindre par pénétration plus ou moins profonde dans l'arbre bronchique. Par bonheur, les sujets inhalant une poussière nocive de façon importante et répétée ne déclenchent pas tous une réaction allergique à leur égard, ou présentent parfois une sensibilisation infra clinique. L'apparition de ces pneumopathies suppose donc un terrain atopique, comme semble le confirmer la fréquence de cas familiaux.

Cette pathologie est surtout intéressante à deux points de vue : D'une part, elle exprime une réaction allergique du parenchyme pulmonaire bien différente de l'asthme, correspondant en premier lieu au Phénomène d'Arthus. D'autre part, elle mérite d'être mieux connue car la guérison est obtenue facilement si le

diagnostic est précoce et si l'allergène peut être totalement supprimé, alors que l'évolution spontanée se fait vers l'insuffisance respiratoire chronique. Elle représente d'ailleurs probablement l'une des étiologies de la fibrose pulmonaire dite idiopathique.

Enfin, notre première observation incrimine l'Aspergillus fumigatus comme agent pathogène de la maladie du "Poumon de Fermier", ce qui conduit à intégrer cette affection dans le cadre de l'Aspergillose broncho-pulmonaire.

Vu :

Le Président :

Signé : H.E. BRISSAUD

Vu :

Le Recteur :

Signé : J. LOYGUE

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - BACH Ch., JOLLY G., TEXIER J.L. et BACH J.F.
La maladie des éleveurs d'oiseaux. Etude de deux observations.
Arch. Franç. Pédiatrie, février 1971, 28, n°2, 224.

2 - BACH Ch. FOURNIER Catherine, DROUHET E, TEXIER J.L., DARDENNE M., LABORDE M.A., et BACH J.F.
La maladie des éleveurs d'oiseaux chez l'enfant. Mise en évidence d'une sensibilisation des lymphocytes, sans hypersensibilité retardée.
Presse méd. 20 fév. 1971, 79, n°9, 383-386.

3 - BALMES A. - Maladie des éleveurs d'oiseaux.
Concours méd. 1971, n°12, 2/23.

4 - BARBOUAK J.J., SOSMAN, REED - Serological studies in pigeon breeder's disease.
Lab. Clin. Med. 1965, 65, 60.

5 - BATIQUE N. - Le poumon des éleveurs de pigeons. A propos d'une observation chez l'enfant.
Thèse Paris, 1970, n°961.

6 - BIGUET J. et coll. Réaction de fixation du complément et immuno électrophorèse appliquées au diagnostic immunologique de l'Aspergillose pulmonaire.
Revue immunologique, 1970, 3, 193.

7 - BLANC F. et coll. - Aspergillose broncho-pulmonaire primitive - Méd. tropicale, 1967, 27, 7.

8 - BONNET H., JEAN R., PREFAUT C. et MEYLAN F.
Les broncho-pneumopathies à précipitines chez l'enfant. Ann. Pédiat. (suppl. Sem. Hôp.Paris), 2 janv. 1973, 49, n°1, 77-88.

9 - CAMPBELL M.J. - Acute symptoms following work with kay. Brit. Med. J. 1932, 2, 1143.

10 - CAMPBELL M.J., CLAYTON Y.M. - Broncho pulmonary aspergillosis. Accorelation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated. Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 89, 186.

11 - CHAUDRA S., JONES H.E. - Pigeon fancier's lung in children. Arch. Dis. Childh. 1972, 47, 716.

12 - CHRETIEN J. - Les maladies pulmonaires provoquées par l'inhalation d'antigènes organiques. Acquisitions médicales annuelles de Broussais. La Charité - Expansion scientifique éditeur, 1969, 102.

13 - DEVAUX J. - Observation de poumon d'oiseau chez unc enfant de 5 ans.
Concours méd. 1970, n°47, 9741.

14 - DINDA M. - Pulmonary function studies in bird breeder's lung. Thorax 1969, 24, 374.

15 - DROUHET E., CAMEY, SEGRETAIN - Valeur de l'immuno-précipitation et de l'immuno-fluorescence indirecte dans les aspergilloses broncho-pulmonaires. Ann. Inst. Pasteur 1972, 123, 379-395.

16 - EDWARDS, FINK, BARBORIAK J.J. - Excretion of pigeon serum proteins in pigeon droppings. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1969, 132, 907.

17 - FILIP B., BARBORIK M. - Broncho pulmonali aspergiloza. Prak. Lek., 1966, 18, 6.

18 - FINK J.N. - Pigeon breeder's disease.
Ann. Inter. Med. 1968, 68, 1205.

19 - FRUIT J., BIGUET J. - Poumon de l'éleveur d'oiseaux. Commentaires d'ordre épidémiologique et immunologique à propos de 25 observations.
Lille méd. 1971, 16, 663.

20 - GELL et COOMBS - Clinical aspects of Immunology 2e édit., Oxford Blackwell Scientific publications 1964.

21 - GOLDBERT T.M. - Pulmonary allergic aspergillosis.
Ann. Intern. Med. 1970, 72, 395.

22 - HAPKE E.J. - Farmer's lung - Clinical pathologic, an immunologic study of twenty four patients.
Thorax 1968, 23, 451.

23 - HARGEAVE F.E., PEPYS J., LONGBOTTOM J.L. - Bird breeder's lung - Lancet 1966, 1, 445.

24 - HEERSMA J.R., EMANUEL D.A., WENZEL F.J. et GRAY R.L. Farmer's lung in a ten year old girl.
J. of Pediat. 1969, 75, 704.

25 - HENDERSON A.H. - Allergic aspergillosis : 32 cas.
Thorax, 1968, 23, 501.

26 - HUGUES W.F., MATTIMORE J.M. et ARBESMAN C.E. Farmer's lung in an adolescent boy.
Americ. J. Dis. Child. 1969, 118, 777.

27 - JEAN R., BONNET H., DUMAS R., SERRES M. et ROBINET S. Miliaire pulmonaire chez l'enfant par maladie des éleveurs de pigeons.
Arch. Franç. Pédiat. janv. 1971, 28, 95.

28 - MALLET E. - A propos d'un cas de maladie des éleveurs d'oiseaux chez l'enfant.
Thèse Paris, 1970, n°718.

29 - MENUT G., LAVIGNON A., CHEMINAT J.C. et AIACHE J.A.
Observation de deux frères atteints de maladie des éleveurs d'oiseaux : discussion du rôle d'un actinomycète.
Arch. Franç. Péd. avr. 1971, 28, 454.

30 - MOLINA C. - La maladie des éleveurs d'oiseaux.
Presse médicale, 1969, 77, 711.

31 - MOLINA C. - Le poumon de fermier.
Poumon, 1965, 21, 991.

32 - MORAGAS A. et BALLABRIGA A. - Granulomatose pulmonaire chez l'enfant, provoquée par cellules végétales.
Helvet. Paed. Acta., janv. 1970, 25, 40.

33 - PASTEUR VALLERY RADOT, GIROUD P. - Sporomycose des pelleteurs de grains.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1928, 52, 1632.

34 - PEPYS J. - Précipitines aux extraits de foin et de moisissures dans le sérum des patients atteints de "farmer's lung".
Rev. franç.Allerg. 1961, 1, 256.

35 - PEPYS J. - Farmer's lung : Thermophilic actinomycetes as a source of farmer's lung hay antigen.
Lancet, 1963, 2, 607.

36 - PEPYS J. - Pulmonary hypersensitivity disease due to inhaled organic antigens.
Ann. Intern. Med. 1966, 64, 943.

37 - PEPYS J. - Le poumon des éleveurs d'oiseaux.
Immuno-pathologie, Lille Méd. 1971, 17, 649.

38 - PERELMAN R. et coll. - Le poumon des éleveurs d'oiseaux. Etude d'un cas chez l'enfant.
Ann. Ped. (suppl. sem. hôp. Paris) nov. 1970, 46, 802.

39 - REED C.E. - Pigeon breeder's lung. A newly observed interstitial pulmonary disease.
J.A.M.A. 1965, 193, 261.

40 - RIDDLE F.V., SCHANNEL S., BLYTH W. -
Allergic alveolitis in a malt worker.
Thorax, 1968, 23, 271.

41 - SHANNON D.C. and coll. - Pigeon breeder's lung disease and interstitial fibrosis.
Amer. J.Dis. Child. 1969, 117, 504.

42 - SLAVIN R.G. - Allergic broncho-pulmonary aspergillosis in a child. J. Ped. 1970, 76, 416.

43 - STIEHM R., REED C.E. et TOOLEY W.H. - Pigeon breeder's lung children.
Pediatrics, 1967, 39, 904.

44 - WALBAUM S., BIGUET J. - La maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux. Contribution à la connaissance des antigènes sériques.
Lille méd. 1971, 16, 657.

45 - WILLIAMS J.W. and coll. Inhalation and skin tests with extracts of hay and fungi in patients with farmer's lung.
Thorax 1963, 18, 182.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !